糖尿病足溃疡愈合后复发危险因素的病例对照研究

王岗，岳仁宋，龚光明，等. 糖尿病足溃疡愈合后复发危险因素的病例对照研究[J]. 中国全科医学，2023. [Epub ahead of print]. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0888

王岗[1,2]，岳仁宋[1]，龚光明[1]

基金项目：四川省科技计划项目（编号：2019YFS0193）;自贡市医学科学院医药卫生自有基金 2021 年指导项目（2021ZCYKY02）

1.610075 四川省成都市，成都中医药大学附属医院内分泌科
2.643000 四川省自贡市，自贡市第一人民医院中西结合科
第一作者：王岗，博士研究生，研究方向：中医药防治糖尿病及并发症，邮箱：342358533@qq.com
通讯作者：龚光明，主任医师，硕士生导师，邮箱：362427248@qq.com

【摘要】背景 糖尿病足溃疡（DFU）是严重的糖尿病并发症，其愈合后有较高的复发率，而影响复发的危险因素较多，尚缺乏系统的循证研究。**目的** 探讨 DFU 愈合后复发的危险因素，为 DFU 的防治提供更多的依据。**方法** 采用非匹配病例-对照研究方法，选择 2016 年 1 月 1 日至 2019 年 2 月 1 日于成都中医药大学附属医院首次住院诊断为 DFU 的患者作为源人群，按愈合后 3 年内是否复发分为病例组和对照组，收集两组患者基线特征、主要暴露因素等相关数据，计数资料以 χ^2 检验进行数据比较，以非条件 Logistic 回归分析方法筛选 DFU 复发的危险因素，并进一步分析了 DFU 复发与危险因素数量和时间的关系。 **结果** DFU 愈合后 3 年内的总复发率 45.3%（86/190），Logistic 回归分析显示，年龄＞60 岁（OR= 1.88，95% CI 1.06-3.76，P=0.04）、HbA1c＞7.5%（OR= 5.04，95% CI 2.02-11.8，P=＜0.001）、PAD （OR= 2.56，95% CI 1.46-4.84，P=0.008）、骨髓炎（OR= 2.22，95% CI 1.25-4.18，P=0.01）、胼胝（OR= 3.01，95% CI 1.65-5.20，P=0.002）、ABI＜0.9（OR= 2.98，95% CI 1.42-5.66，P=0.022）、足底部溃疡（OR= 5.88，95% CI 2.24-8.99，P＜0.001）、Wagner 分级≥3 级（OR= 4.66，95% CI 2.01-9.42，P＜0.001）是 DFU 复发的危险因素。病例组患者合并危险因素的个数集中在 5 至 9 个，而对照组中大部分患者合并 2 至 5 个危险因素。病例组第 1 年复发 35 人、第 2 年 28 人、第 3 年 23 人，累及复发率第 1 年 18.4%（35/190）、第 2 年 33.2%（63/190）、第 3 年 45.3%（86/190）。**结论** DFU 的复发率较高，可能与年龄＞60 岁、HbA1c＞7.5%、PAD 、骨髓炎、胼胝、ABI＜0.9、足底部溃疡、Wagner 分级≥3 级等危险因素有关，且合并危险因素的数量与复发率呈正相关。

【关键词】 糖尿病足溃疡；复发；病例-对照研究；危险因素

A Case-control Study of Risk Factors for Recurrence of Diabetic Foot Ulcer

WANG Gang[1,2]，YUE Rensong[1]，GONG Guangming[1*]
1.Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine，Chengdu 610072，China
2.Zigong First People's Hospital，Zigong 643000，China
*Corresponding author：GONG Guangming，Postgraduate tutor，Chief physician；E-mail：362427248@qq.com

[Abstract] Background Diabetic foot ulcer (DFU) is a serious diabetic complication with a high recurrence rate after healing, and there are many risk factors affecting recurrence. There is a lack of systematic evidence-based studies. **Objective** To investigate the risk factors for DFU recurrence after healing and provide more basis for the prevention and treatment of DFU. **Methods** A non-matched case-control study was carried out. Patients who were first hospitalized and diagnosed with DFU at the Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine from January 1, 2016 to February 1, 2019 were selected as the source population and divided into case and

control groups according to whether they recurred within 3 years after healing, and data on baseline characteristics and major exposure factors were collected from both groups. Qualitative data was compared by using the χ^2 test. Risk factors for DFU recurrence were screened by unconditional logistic regression analysis, and the relationship between DFU recurrence and the number and timing of risk factors was further analyzed. **Results** The overall recurrence rate within 3 years after DFU healing was 45.3% (86/190), and logistic regression analysis showed that age > 60 years (OR= 1.88, 95% CI 1.06-3.76, P=0.04), HbA1c > 7.5% (OR= 5.04, 95% CI 2.02-11.8, P=<0.001), PAD (OR= 2.56, 95% CI 1.46-4.84, P=0.008), osteomyelitis (OR= 2.22, 95% CI 1.25-4.18, P=0.01), callus (OR= 3.01, 95% CI 1.65-5.20, P=0.002), ABI <0.9 (OR= 2.98, 95% CI 1.42- 5.66, P=0.022), plantar foot ulcers (OR= 5.88, 95% CI 2.24-8.99, P<0.001) , and Wagner's classification ≥grade 3 (OR= 4.66, 95% CI 2.01-9.42, P<0.001) were risk factors for DFU recurrence. The number of comorbid risk factors in the case group was concentrated between 5 and 9, while the majority of patients in the control group had a combination of 2 to 5 risk factors. The case group had 35 recurrences in year 1, 28 in year 2, and 23 in year 3, with involvement recurrence rates of 18.4% (35/190) in year 1, 33.2% (63/190) in year 2, and 45.3% (86/190) in year 3. **Conclusion** The higher recurrence rate of DFU may be associated with risk factors such as age >60 years, HbA1c >7.5%, PAD , osteomyelitis, callus, ABI <0.9, plantar ulcers, and Wagner's classification ≥grade 3, and the number of comorbid risk factors was positively correlated with the recurrence rate.

【Key words】 Diabetic foot ulcer；Recurrence; Case control study; Risk factor

糖尿病足是糖尿病患者常见的、复杂的并发症，其结局主要有溃疡、截肢和死亡。糖尿病患者发生糖尿病足溃疡（diabetic foot ulcer，DFU）的终生风险可达 34%[1]，其导致了 84% 与糖尿病相关的下肢截肢[2]。DFU 愈合后有较高的复发率，有研究报道[1]，DFU 愈合后 1 年内复发率约 40%， 3 年内约 60%， 5 年内可高达 65%，本病的高复发率增加了致残率、致死率和治疗费用，严重影响患者的生活质量[3]。降低 DFU 复发率是糖尿病足治疗领域的重要挑战，然而，目前国内外关于 DFU 复发的研究较少，大多数报告 DFU 复发率的文章并未将复发作为流行病学特征进行研究[4]，国内一些回顾性研究[5][6][7]报道了 DFU 复发的危险因素，但其缺乏规范的研究设计和准确的暴露因素定义。因此，为进一步了解 DFU 复发的影响因素，为制定更优化的 DFU 防治方案提供依据，本文通过一项基于住院患者的非匹配病例-对照研究分析了成都中医药大学附属医院 DFU 患者愈合后 3 年的临床数据，进一步探讨 DFU 复发的特点和危险因素，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象　选择 2016 年 1 月 1 日至 2019 年 2 月 1 日于成都中医药大学附属医院住院首次诊断为 DFU 的患者作为源人群。纳入标准：① 符合糖尿病的诊断标准[8]（参照 1999 年 WHO 颁布的糖尿病诊断标准）；② 符合糖尿病足溃疡 Wagner1-5 级[9]；③ 出院时溃疡为愈合状态。排除标准：① 糖尿病以外原因导致的足部溃疡；② 病例资料不齐全或拒绝参与随访者；③ 合并恶性肿瘤及危重症者。依据愈合后 3 年内是否复发分为病例组和对照组。本研究通过了成都中医药大学附属医院伦理委员会批准 [伦理号：2019KL-020]

1. 2 资料收集方法　通过检索病历系统筛选源人群，从源人群中再次检索病例信息和电话随访相结合的方式提取病例组及对照组所有患者相关资料，具体资料包括：① 基本信息：性别、年龄、体质指数（body mass index，BMI）、个人史、既往史及家族史；②　糖尿病相关信息：糖尿病病程、是否使用胰岛素、糖化血红蛋白（HbA1c）；③ DFU 相关因素：外周动脉疾病（peripheral arterial disease，PAD）、骨髓炎、胼胝，踝肱指数（ankle brachial index，ABI）、夏科氏足、溃疡持续时间、溃疡面积、溃疡部位（足底、足背、足趾）、溃疡的 Wagner 分级。所有收集的资料先记录于纸质资料表，经双人核对后录入计算机，建立临床研究数据库。

1. 3 暴露因素的定义　BMI＞24kg/m^2 定义为超重；吸烟史：平均每日吸烟>1 支，连续吸烟>1 年；饮酒：平均每日摄入酒精量大于 50g，持续 1 年以上；终末期肾病定义为需要透析；HbA1c >7.5%定义为血糖控制不佳；PAD 定义为 ABI<0· 9 或双足不能触及动脉搏动[10]；骨髓炎通过临床特征和 X 线检查结果诊断；夏科氏足通过双足之间的皮肤温度差异 ＞2°C 以及与 X 射线和/或放射性核素骨扫描来诊断；C 反应蛋白（C-reactive protein， CRP）＞5mg/L 提示 DFU 合并感染[11]；胼胝根据临床表现及足部视诊和触诊，判断足

部是否有局限性增厚变硬的过度角化来诊断；溃疡的位置分足底（覆盖前足、中足或足跟的足底表面）或足背 、足趾；多重耐药定义为溃疡分泌物培养药敏试验提示 3 个种类以上抗生素耐药；Wagner 分级以≥3 级为严重程度的切点。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22．0 对数据进行统计分析。计数资料以百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验，多因素分析采用非条件 logistic 回归筛选 DFU 复发的危险因素并计算其 OR 值及 95% 置信区间(95% CI)，$P<0.05$，认为差异具有统计学意义。

2 结果

从病历系统中检索到首次诊断为 DFU 的患者共 256 名，其中溃疡愈合的 210 例，溃疡未愈合 12 例，死亡 20 例，截肢 14 例，在愈合的 210 例患者中 12 例失访，8 例因资料不全剔除，最终 190 例 DFU 愈合的患者纳入分析。DFU 愈合 3 年内出现复发 86 例为病例组，未复发 104 例为对照组，病例具体筛选流程见图 1。

DFU 愈合后 3 年内总复发率 45.3%（86/190）,病例组大于 60 岁患者占 80.2%（69/86），高于对照组的 65.4%（68/104），$P=0.023$。两组患者在性别、吸烟史、饮酒史、冠心病（coronary heart disease, CHD）、高血压病、高脂血症、糖尿病病程、是否使用胰岛素、是否合并多重耐药菌感染、DFU 病程是否＞3 月方面均差异无统计学意义（$P>0.05$）。在是否合并 HbA1c＞7.5%、骨髓炎、胼胝、ABI＜0.9、 CPR＞5mg/L、足底部溃疡、溃疡面积＞5cm^2 、Wagner 分级≥3 级方面，病例组比例均高于对照组（$P<0.05$）。在足背部溃疡和足趾溃疡方面，对照组较病例组比例升高（$P<0.05$），两组患者基本特征见表 1。

DFU 愈合后复发可能的危险因素 Logistic 回归分析并计算各因素对应的 OR 值及 95% CI，结果见表 2。单因素分析提示年龄＞60 岁、HbA1c＞7.5%、PAD、骨髓炎、胼胝、ABI＜0.9、 CPR＞5mg/L、足底部溃疡、溃疡面积＞5cm^2 、Wagner 分级≥3 级是 DFU 复发的危险因素；吸烟、足背部溃疡、足趾溃疡可能是 DFU 复发的保护因素。在多因素 Logistic 回归分析中，年龄＞60 岁（OR= 1.88，95% CI 1.06-3.76，P=0.04）、HbA1c＞7.5%（OR= 5.04，95% CI 2.02-11.8，P=＜0.001）、PAD （OR= 2.56，95% CI 1.46-4.84，P=0.008）、骨髓炎（OR= 2.22，95% CI 1.25-4.18，P=0.01）、胼胝（OR= 3.01，95% CI 1.65-5.20，P=0.002）、ABI＜0.9（OR= 2.98，95% CI 1.42-5.66，P=0.022）、足底部溃疡（OR= 5.88，95% CI 2.24-8.99，P＜0.001）、Wagner 分级≥3 级（OR= 4.66，95% CI 2.01-9.42，P＜0.001）仍是 DFU 复发的危险因素；而吸烟（OR= 1.02，95% CI 0.87-1.98，P=0.56）、足背部溃疡（OR= 0.45，95% CI 0.25-1.01，P=0.051）、足趾溃疡（OR= 0.46，95% CI 0.28-1.02，P=0.055）、溃疡面积＞5cm^2 （OR= 1.68，95% CI 0.84-3.01，P=0.95）、CPR＞5mg/L（OR= 2.14，95% CI 0.96-4.67，P=0.059）与 DFU 复发相关性无统计学意义。

本研究共得出 8 个可能与 DFU 复发相关的危险因素，详见图 2。从两组患者合并的危险因素数量来看，病例组最少合并 3 个因素（4 例），大部分合并 5 个（15 例）、6 个（22 例）、7 个（26 例）危险因素，有 9 例患者合并 8 个危险因素；而对照组中大部分患者合并 2 至 5 个危险因素，详见图 3。从 DFU 复发的时间来看，第 1 年复发 35 人、第 2 年 28 人、第 3 年 23 人，累及复发率第 1 年 18.4%（35/190）、第 2 年 33.2%（63/190）、第 3 年 45.3%（86/190），详见图 4。

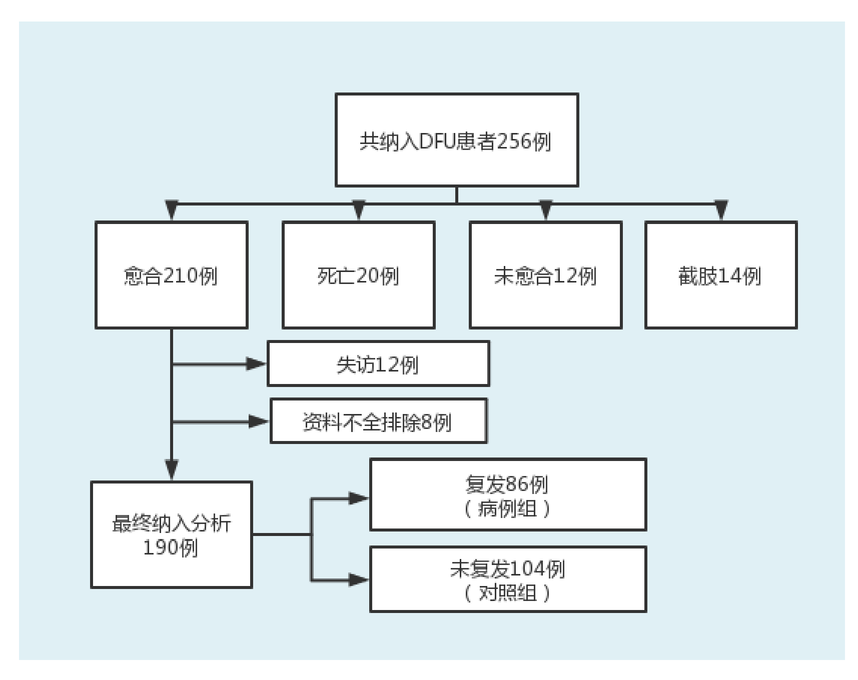


图 1　DFU 病例筛选流程图

Figure 1　Flow chart of DFU case screening

表 1　DFU 愈合后复发的单因素分析

Table 1　Univariate analysis of recurrence after DFU healing

特征	病例组（*n*=86）	对照组（*n*=104）	*χ2* 值	*P* 值
性别（男/女）	55/31	67/37	0.005	0.946
年龄（＞60 岁）	69（80.2）	68（65.4）	5.160	**0.023**
病史特征（例，%）				
超重（BMI＞24kg/m^2）	42（48.8）	56（53.8）	0.473	0.492
吸烟	38（44.2）	47（45.2）	0.019	0.89
饮酒	43（50.0）	48（46.2）	0.14	0.708
终末期肾病	6（7.0）	7（6.7）	0.004	0.947
高脂血症	26（30.2）	38（36.5）	0.838	0.360
高血压病	40（46.5）	59（56.7）	1.97	0.19
CHD	21（24.4）	30（28.8）	0.470	0.493
治疗方法				
口服中药汤剂	77（89.5）	94（90.4）	0.039	0.846
中药外洗	58（67.4）	65（62.5）	0.504	0.478
针灸	18（20.9）	23（22.1）	0.039	0.843
负压治疗	62（72.1）	74（71.2）	0.020	0.886
外科手术	42（48.8）	56（53.8）	0.473	0.492
DM 相关因素（例，%）				
糖尿病病程（＞10 年）	56（65.1）	59（56.7）	1.385	0.239
使用胰岛素治疗	67（77.9）	80（76.9）	0.026	0.872
HbA1c＞7.5%	78（90.7）	72（69.2）	16.084	＜**0.001**

DFU 相关因素（例，%）				
PAD	62（72.1）	57（54.8）	14.047	**＜0.001**
夏科氏足	21（24.4）	30（28.8）	0.470	0.493
骨髓炎	35（40.7）	22（21.2）	8.562	**0.003**
胼胝	62（72.1）	53（51.0）	8.798	**0.003**
ABI（＜0.9）	73（84.9）	66（63.5）	11.001	**0.001**
CPR（＞5mg/L）	69（80.2）	68（65.4）	5.160	**0.023**
多重耐药菌感染	9（10.5）	5（4.8）	2.207	1.137
足底部溃疡	69（80.2）	52（50.0）	18.604	**0.001**
足背部溃疡	8（9.3）	22（21.2）	4.973	**0.026**
足趾溃疡	9（10.5）	25（24.0）	5.905	**0.015**
溃疡面积（＞5cm^2 ）	42（48.8）	35（33.7）	4.502	**0.034**
溃疡时间（＞3 月）	15（17.4）	22（21.2）	0.414	0.520
Wagner 分级（≥3 级）	68（79.1）	42（40.4）	31.503	**＜0.001**

注：DFU=糖尿病足溃疡; CHD=冠心病; PAD=周围血管病变; ABI=踝肱指数

表 2 DFU 复发危险因素的 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of risk factors for DFU recurrence

变量	单因素 Logistic 回归			多因素 Logistic 回归		
	OR	**95% CI**	***P* 值**	**OR**	**95% CI**	***P* 值**
性别（男性）	0.98	0.54-1.78	0.95	-	-	-
年龄＞60 岁	2.15	1.10-4.19	**0.02**	1.88	1.06-3.76	**0.04**
吸烟	0.53	0.30-0.95	**0.03**	1.02	0.87-1.98	0.56
高血压病	0.66	0.37-1.18	0.16	-	-	-
CHD	0.80	0.42-1.53	0.49	-	-	-
糖尿病病程＞10 年	1.42	0.79-2.57	0.24	-	-	-
HbA1c＞7.5%	4.33	1.87-10.02	**＜0.001**	5.04	2.02-11.8	**＜0.001**
PAD	2.13	1.16-3.92	**0.01**	2.56	1.46-4.54	**0.008**
夏科氏足	0.80	0.42-1.53	0.49			
骨髓炎	2.56	1.35-4.84	**0.004**	2.22	1.25-4.18	**0.01**
胼胝	2.49	1.35-4.57	**0.003**	3.01	1.65-5.20	**0.002**
ABI＜0.9	3.23	1.59-6.59	**0.001**	2.98	1.42-5.66	**0.022**
CPR＞5mg/L	2.05	1.10-4.19	**0.02**	2.14	0.96-4.67	0.059
多重耐药菌感染	2.31	0.75-7.19	0.15	-	-	-
足底部溃疡	4.06	2.11-7.82	**＜0.001**	5.88	2.24-8.99	**＜0.001**
足背部溃疡	0.32	0.14-0.76	**0.01**	0.45	0.25-1.01	0.051
足趾部溃疡	0.37	0.16-0.84	**0.02**	0.46	0.28-1.02	0.055
溃疡面积＞5cm^2	1.88	1.05-3.38	**0.03**	1.68	0.84-3.01	0.95
溃疡时间＞3 月	0.79	0.38-1.63	0.52	-	-	-
Wagner 分级≥3 级	5.58	2.91-10.69	**＜0.001**	4.66	2.01-9.42	**＜0.001**

注：-表示无此数据

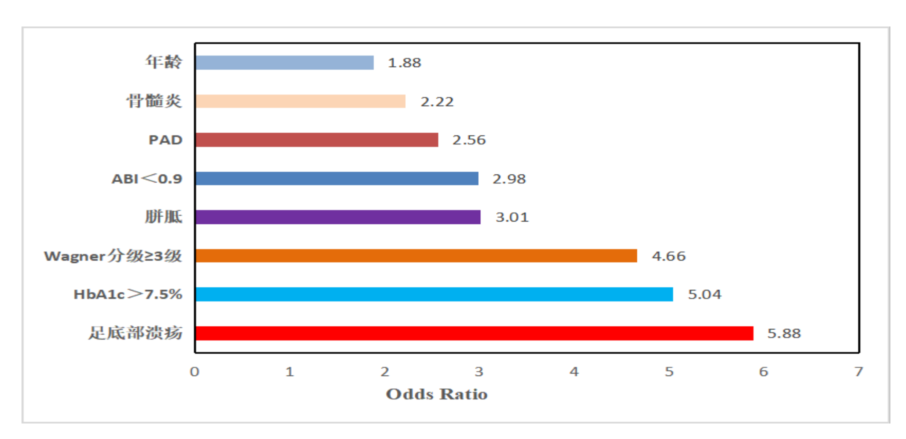


图 2　DFU 复发的独立危险因素危险因素

Figure 2　Independent risk factors for DFU recurrence risk factors

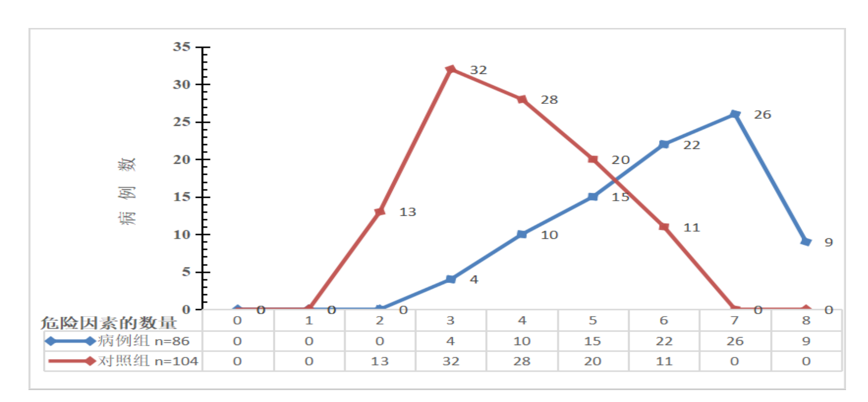
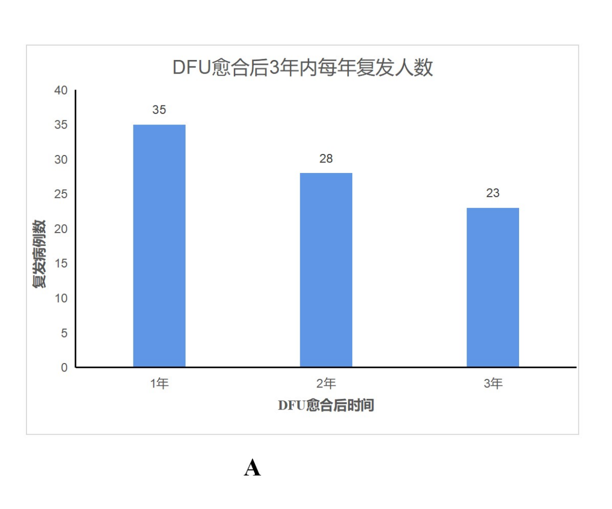
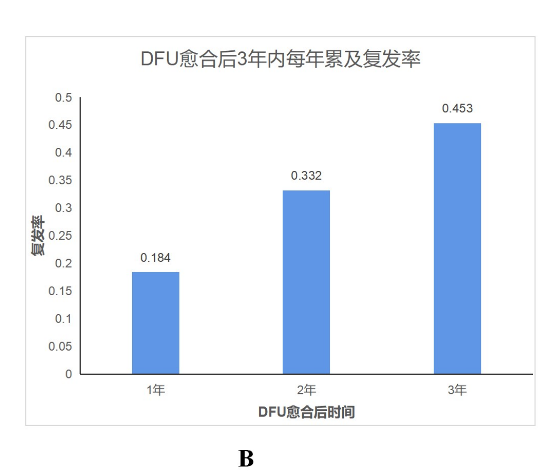


图 3　两组　DFU 患者合并危险因素数量分布

Figure 3 Distribution of risk factors in DFU patients in the two groups





A　　　　　　　　　　　　B

图 4　DFU 3 年内复发情况与时间的关系 ：（A）病例组 DFU 愈合后 3 内每年复发人数，（B） DFU 愈合后 3 年每年累及复发率

Figure 4　Relationship between DFU recurrence within 3 years and time ：(A) The annual number of recurrence within 3 years after DFU healing in the case group　(B) the annual recurrence rate involved within 3 years after DFU healing

3 讨论

DFU 可由多种导致足部皮肤破裂的因素引起，包括周围神经病变、PAD、足部畸形、关节活动受限、角化过度、足部水肿和不合脚的鞋子等[12]。在糖尿病人群中，每年发生 DFU 的风险约为 2%[13]，但对于既往有过 DFU 的患者，在接下来的 3 年内再次发生 DFU 的风险增加到 17-60%[14]，一项来自德国和捷克的前瞻性研究对 321 例 DFU 患者进行了长达 15 年的随访，提示 DFU 愈合后 15 年的累及复发率为 70%[15]，但复发多集中在愈合后的前 3 年，在大于 10 年后很少有复发，这可能与本病多伴有严重并发症和合并症，高死亡率导致处于危险中的患者人数减少[15]。这些复发的 DFU 患者愈合缓慢，并伴随身体状态的恶化，增加医疗花费、降低生活治疗、增加截肢率和死亡率[16][17]。由于 DFU 复发率高，国际糖尿病足联盟[18]建议 DFU 初次愈合后的高风险患者每 1-3 个月由专科医生做一次足部检查，低风险患者不需要这种强化监测。然而，目前关于 DFU 复发的危险因素相关研究较少，已知能够预测糖尿病足溃疡复发的危险因素有限[4][18][19]。进一步分析 DFU 复发的危险因素，根据危险因素制定防治策略对糖尿病足溃疡的防治大有裨益[20]。

本研究结果显示，在纳入研究的 190 例患者中，3 年内复发率为 45.3%，低于既往 4 项国外的研究[21][22][23][24]（分别为 60%，60.5%，60.9，61%），这可能是由于本次纳入研究的患者均采用了包括中药外洗、中药汤剂内服等中西结合的治疗方法，我们在既往的研究中也证实了中医药可减少 DFU 的复发[25][26]。复发时间上，第 1 年复发率最高（18.4%），第 2 年（14.7%）和第 3 年（12.1%）逐渐降低，这可能与危险因素逐渐改善有关，如良好的血糖控制、定制减压鞋、下肢血供的改善等。多因素 Logistic 回归分析提示年龄＞60 岁、HbA1c＞7.5%、PAD 、骨髓炎、胼胝，ABI＜0.9、足底部溃疡、Wagner 分级≥3 级均是 DFU 复发的独立危险因素。从关联强度来看（见图 2），前三位分别是足底部溃疡（OR= 5.88，95% CI 2.24-8.99）、HbA1c＞7.5%（OR= 5.04，95% CI 2.02-11.8）、Wagner 分级≥3 级（OR= 4.66，95% CI 2.01-9.42）。从危险因素数量分布来看，DFU 病例组合并的数量明显多于对照组（见图 3）。我们发现溃疡的面积大小并不是 DFU 复发的危险因素，这与之前的研究[20][27]结论一致。研究结果表明 CRP＞5mg/L 和多重耐药菌感染也与 DFU 复发的相关性无统计学意义，这与 Dubsky[21]和 Jeandrot[28]等研究结论不同，他们的研究认为 CRP 是反映 DFU 感染的良好指标，CRP＞5mg/L 可作为预测 DFU 复发的危险因素。本次纳入研究的 190 例患者中 CRP＞5mg/L 的占 72.1%，可能是纳入患者中合并不同程度的炎症，而 CRP 为非特异性炎症指标，不能体现 DFU 感染的程度，故在今后的研究中可进一步对 CRP 做分层研究。而本次研究中合并多重耐药菌感染的病例数较少（病例组 9 例，对照组 5 例），这可能是没能得出阳性结果的原因。

在我们的研究中发现，DFU 复发患者中 80.2%（69/86）溃疡位于足底部，这与 Dubsky[21]等人的研究结果接近（75.3%）。足底部 DFU 更易复发的原因可能是足底部所承受的压力更大，且足底的损伤不易被患者发现而加重皮肤损害。我们将 HbA1c＞7.5%定义为血糖控制不佳，发现与 DFU 的复发相关（OR= 5.04），这与国外的研究结论相似[21][29]，这不仅反映了血糖控制水平与 DFU 愈后相关，同时也反映了患者的依从性，如血糖监测、药物使用、健康教育的执行等。我们将 Wagner 分级≥3 级作为 DFU 严重程度的切点，发现 Wagner 分级≥3 级是 DFU 愈合后复发的独立危险因素，这与莫泽纬等[5]研究结果不同，这可能是因为之前的研究没有考虑缺血、感染等混杂因素的影响。2019 年《中国糖尿病足防治指南》[30]指出 Wagner 分级可以预测 DFU 的预后和截肢的风险，可帮助临床工作者早识别、早治疗、早调整治疗方案。

此外，我们发现年龄＞60 岁与 DFU 的复发相关（OR=1.88，95%CI 1.06-3.76），这与 Engberg[31]等人的研究结论不同，这可能与纳入研究对象的活动水平有关，我国的 60 岁以下居民活动水平较欧美人群偏低。PAD 是糖尿病大血管病变在下肢的局部表现，在糖尿病足患者中 PAD 发病率较高，ABI＜0.9 是判断 PAD 重要指标之一，均反应下肢血液运行情况，本研究结果显示两者均是 DFU 复发的危险因素，这与既往的研究[22][32]结果一致。

本研究发现足部胼胝体是 DFU 复发的危险因素（OR=3.01, 95%CI 1.65-5.20），既往未见两者关系的报道。糖尿病足患者随着血管和神经病变的加重，足底压力的增加，角质增厚进而形成胼胝体，增加 DFU 发生风险[33]。DFU 愈合后，胼胝体若持续存在则足部压力增加，这可能是增加复发风险的原因，而有研究[34]表明去除胼胝体后足部压力可减少 53%，应鼓励有条件的患者积极去除胼胝体。

尽管感染指标 CRP 在本研究中未发现与 DFU 复发的相关性，但骨髓炎是 DFU 复发的危险因素（OR=2.22,

95%CI 1.25-4.18），这可能与骨髓炎治疗难度较大有关，也与有手术指征骨髓炎患者中，大部分患者选择保守治疗有关。Aragon-Sanchez[35]等人报道，在 65 名手术治疗的骨髓炎患者中 43% 的 DFU 患者复发，这表明即使手术治疗合并骨髓炎的 DFU 患者也存在较高的复发率。

作为病例-对照研究，偏倚的控制非常重要。本研究通过检索病历系统数据库和电话随访相结合的方式提取与收集相关数据，同时严格按照疾病诊断标准确定病例及暴露因素，双人核对信息，尽可能地避免信息偏倚。但本研究仍存在局限性: 首先，由于病例资料限制，仅对 DFU 愈合后 3 年情况进行了分析，更长时间内的复发情况有待进一步研究。其次，样本量偏小，且来源于单中心，存在一定的选择性偏倚。再次，190 例患者住院期间均采用中西结合的方法治疗，包括中药汤剂口服、中药外洗、针灸、负压治疗、自体富血小板凝胶等，部分患者采用多种治疗方式相结合，本次研究未对不同的治疗方式与 DFU 复发的关系做进一步分析。最后，本研究未能完整收集到患者出院后用药依从性情况，这可能会存在潜在的混杂因素。

综上所述，DFU 愈合后的复发率高，其复发可能与年龄＞60 岁、HbA1c＞7.5%、PAD 、骨髓炎、胼胝，ABI＜0.9、足底部溃疡、Wagner 分级≥3 级等危险因素有关，且合并危险因素的数量与复发率呈正相关。这些危险因素的确定有利于临床医生更好的评估 DFU 患者的复发风险，更有针对性的制定个体化的防护策略。

作者贡献：王岗进行文章构思与设计、统计学结果分析、撰写论文；龚光明、王岗进行研究实施、资料收集整理；岳仁宋、龚光明进行质量控制与文章修订、审校，并对文章整体负责。

利益冲突情况：本文无利益冲突。

参考文献

[1] ARMSTRONG DG, BOULTON A, BUS S. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017 Jun 15;376(24):2367-2375. doi: 10.1056/NEJMra1615439.

[2] YAZDANPANAH L, SHAHBAZIAN H, NAZARI I, et al. Incidence and risk factors of diabetic foot ulcer: a population-based diabetic footcohort (ADFC study)-two-year follow-up study. Int J Endocrinol,2018, 2018: 7631659. doi: 10.1155/2018/7631659.

[3] BUS SA, VAN N J. A shift in priority in diabetic foot care and research: 75% of foot ulcers are preventable. Diabetes Metab Res Rev. 2016 Jan;32 Suppl 1:195-200. doi: 10.1002/dmrr.2738.

[4] CONONOR H, MAHDI OZ. Repetitive ulceration in neuropathic patients. Diabetes Metab Res Rev. 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S23-8. doi: 10.1002/dmrr.446.

[5] 莫泽纬, 陈道雄, 高勇义, 等. 初发糖尿病足溃疡患者足溃疡复发影响因素分析[J]. 中国热带医学, 2018, 18(07):716-719. DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2018.07.21.

MO Z W, CHEN D X, GAO Y Y. Risk factors for foot ulcer recurrence in diabetic patients with new-onset foot ulcers [J]. China Tropical Medicine , 2018 , 18 (07) : 716-719 . DOI : 10 .13604/ j .cnki.46-1064/r.2018.07.21.

[6] 谢朝云, 陈应强, 熊永发, 等. 糖尿病足溃疡创面治愈后复发的影响因素分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(07):501-504.

XIE C Y, CHEN Y Q,XIONG Y F. Influencing factors of recurrences of the healed diabetic foot ulcers[J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2018,17(07):501-504.

[7] 谢晓玲. 糖尿病足溃疡创面伤口愈后复发的影响因素分析[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(15):23-25.

XIE X L. Analysis of factors affecting the recurrence of diabetic foot ulcers wounds after wound healing [J]. Nursing Practice and Research, 2018,17(15):23-25.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(04):315-409.

Diabetes Society of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus (2020 edition)[J]. Chin J Diabetes, 201,13(04):315-409.

[9] 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(Ⅱ)[J]. 中华糖尿病杂志,2019, 11(3):161-189.

Guidelines for Prevention and Treatment of Diabetic Foot in China (2019 Edition II) [J]. Chinese Journal of

Diabetes, 2019, 11(3) :161-189.
[10] PROMPERS L, HUIJBERTS M, APELQVIST J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia. 2007 Jan;50(1):18-25. doi: 10.1007/s00125-006-0491-1.
[11] LIPSKY BA; International consensus group on diagnosing and treating the infected diabetic foot. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev. 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S68-77. doi: 10.1002/dmrr.453.
[12] LAVERY LA, PETERS EJ, WILLIAMS JR, et al. International Working Group on the Diabetic Foot. Reevaluating the way we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Care. 2008 Jan;31(1):154-6. doi: 10.2337/dc07-1302.
[13] CRAWFORD F, MCCOWAN C, DIMITROV BD, et al. The risk of foot ulceration in people with diabetes screened in community settings: findings from a cohort study. QJM. 2011 May;104(5):403-10. doi: 10.1093/qjmed/hcq227.
[14] APELQVIST J, LARRSSON J, AGARDH CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. J Intern Med. 1993 Jun;233(6):485-91. doi: 10.1111/j.1365-2796.1993.tb01003.x.
[15] OGURTSOVA K, MORBACH S, HAASTERT B, et al. Cumulative long-term recurrence of diabetic foot ulcers in two cohorts from centres in Germany and the Czech Republic. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Feb;172:108621. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108621.
[16] PEIKES D, CHEN A, et al. Effects of care coordination on hospitalization, quality of care, and health care expenditures among Medicare beneficiaries: 15 randomized trials. JAMA. 2009 Feb 11;301(6):603-18. doi: 10.1001/jama.2009.126.
[17] APELQVIST J, RAGNARSON T G, et al. Long-term costs for foot ulcers in diabetic patients in a multidisciplinary setting. Foot Ankle Int. 1995 Jul;16(7):388-94. doi: 10.1177/107110079501600702.
[18] International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot. 2011.
[19] INCE P, KENDRICK D, GAME F, et al . The association between baseline characteristics and the outcome of foot lesions in a UK population with diabetes. Diabet Med. 2007 Sep;24(9):977-81. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02189.x.
[20] SINGH N, ARMSTRONG D G, LIPSKY B A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005 Jan 12;293(2):217-28. doi: 10.1001/jama.293.2.217.
[21] DUBSKY M, JIRKOVSKA A, BEM R, et al. Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup. Int Wound J. 2013 Oct;10(5):555-61. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01022.x.
[22] PETERS EJ, ARMSTRONG DG, LAVERY LA. Risk factors for recurrent diabetic foot ulcers: site matters. Diabetes Care. 2007 Aug;30(8):2077-9. doi: 10.2337/dc07-0445. Epub 2007 May 16. PMID: 17507693.
[23] GHANASSIA E, VILLON L, THUAN D ,et al. Long-term outcome and disability of diabetic patients hospitalized for diabetic foot ulcers: a 6.5-year follow-up study. Diabetes Care. 2008 Jul;31(7):1288-92. doi: 10.2337/dc07-2145.
[24] APELQVIST J, LARSSON J, AGARDH CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. J Intern Med. 1993 Jun;233(6):485-91. doi: 10.1111/j.1365-2796.1993.tb01003.x.
[25] 龚光明, 袁海泼, 亓鲁光. 亓鲁光教授益气活血通络法治疗糖尿病足经验[J]. 四川中医, 2020, 38(07) : 18-20.
GONG G M,YUAN H P,QI L G.Qi Luguang professor yiqi huoxue tongluo method to treat diabetic foot experience [J]. Journal of Sichuan of Traditional ChineseMedicine, 2020, 38(07) :18-20.

[26] 龚光明, 李洁, 张彦忠, 等. 中西医结合优化方案治疗糖尿病足 1526 例[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(12):2426-2428. DOI:10. 13192/j. ljtcm. 2011. 12. 124. gonggm. 069.
GONG G M,LI J,ZHANG Y Z,et al. Clinical Observation of 1526 Diabetic Foot Patients by Cooperation of Chinese and Western Medicine Optimization Treatment [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2011, 38(12): 2426-2428. DOI:10.13192/j. ljtcm. 2011.12.124. gonggm.069.
[27] WINKLEY K, STAHL D, CHALDER T, et al. Risk factors associated with adverse outcomes in a population-based prospective cohort study of people with their first diabetic foot ulcer. J Diabetes Complications. 2007 Nov-Dec;21(6):341-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.09.004.
[28] JEANDROT A, RICHARD JL, COMBESCURE C, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. Diabetologia. 2008 Feb;51(2):347-52. doi: 10.1007/s00125-007-0840-8.
[29] POOLSUP N, SUKSOMBOON N, RATTANASOOKCHIT S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. Diabetes Technol Ther. 2009 Dec;11(12):775-84. doi: 10.1089/dia.2009.0091.
[30] 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(Ⅰ)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019(02):92-93-94-95-96-97-98-99-100-101-102-103-104-105-106-107-108.
Guidelines for Prevention and Treatment of Diabetic Foot in China (2019 Edition)[J].Chinese Journal of Diabetes,2019(02):92-93-94-95-96-97-98-99-100-101-102-103-104-105-106-107-108.
[31] ENGBERG S, KIRKETERP K, ULLISTS ANDERSEN H, et al. Incidence and predictors of recurrent and other new diabetic foot ulcers: a retrospective cohort study. Diabet Med. 2019 Nov;36(11):1417-1423. doi: 10.1111/dme.13964.
[32] YESIL S, AKINCI B, YENER S, et al. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: single center experience in a large Turkish cohort. Hormones (Athens). 2009 Oct-Dec;8(4):286-95. doi: 10.14310/horm.2002.1245.
[33] 刘瑾, 白蕊, 齐心, 等. 糖尿病患者足部胼胝的干预与评价进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(07):547-549.doi：10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2020. 07. 013
LIU J，BAI R，QI X，et al. Review of intervention and evaluation of callosities with diabetic foot [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2020, 28(07): 547-549.doi：10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2020. 07. 013
[34] 徐俊. 2019 版国际糖尿病足工作组糖尿病足预防与处理指南介绍及糖尿病足感染指南解读[J]. 足踝外科电子杂志, 2019, 6(02):19-22+5.
XU J. Introduction of the 2019 International Diabetic Foot Working Group diabetic foot Prevention and Management Guidelines and interpretation of diabetic foot infection guidelines [J]. Electronic Journal of Foot and Ankle Surgery, 2019, 6(02): 19-22+5.
[35] GARIANI K, LEBOWITZ D, KRESSMANN B, et al. Oral amoxicillin-clavulanate for treating diabetic foot infections. Diabetes Obes Metab. 2019 Jun;21(6):1483-1486. doi: 10.1111/dom.13651. Epub 2019 Mar 12.